

B 型脑钠肽在冠状动脉旁路移植术后的变化规律及临床意义^{*}

刘高利¹, 马黎明¹, 邹承伟², 李庆臣¹, 李 祥¹, 程前进¹ (1. 济宁医学院附属医院心脏外科/山东省心脏疾病诊疗重点实验室, 山东济宁 272029; 2. 山东省立医院心脏外科, 济南 250021)

【摘要】 目的 研究 B 型脑钠肽在冠状动脉旁路移植术后的变化规律, 并找到其对冠心病患者术后心功能、循环指标、预后评价的客观依据。**方法** 选取 2010 年 10 月至 2012 年 3 月行冠状动脉搭桥手术的患者共 90 例, 根据其手术前第 3 天心脏彩超检测的左心室射血分数(LVEF)水平分为二组, A 组 LVEF $\geq 45\%$; B 组 LVEF $< 45\%$, 测定两组在不同时间的血浆 B 型脑钠肽浓度及心脏相关生物学指标, 并进行分析。**结果** 两组的主动脉阻断时间及体外循环时间的差异无统计学意义。冠状动脉旁路移植术后患者的 BNP 浓度自术后 6 h 开始上升, 术后 24 h 达到高峰后逐渐下降, 至术后 36 h 仍维持在较高水平。在术前及术后时间二组间患者 BNP 水平差异有统计学意义, 术前 BNP 水平与 LVEF 明显负相关, 说明心脏功能越差, LVEF 水平越低, BNP 水平越高, 患者的 BNP 水平可反映心脏功能状态。在术后时间 A 组较 B 组的肾上腺素用量、呼吸机应用时间、监护室滞留时间、心房纤颤的发生率有明显差异, 说明 BNP 水平越高, 患者心脏功能越差, 应用大剂量的血管活性药物的剂量和强度越大, 同时提示心房纤颤的高发生率。**结论** 冠状动脉旁路移植患者围术期的 BNP 水平可反映患者的心脏功能状态, 对术后患者的预后评估及康复治疗具有重要意义。

【关键词】 B 型脑钠肽; 体外循环; 冠心病

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2013. 22. 005 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2013)22-2947-02

The value of BNP on the prognosis of coronary artery bypass grafting^{*} LIU Gao-li¹, MA Li-ming¹, ZOU Cheng-wei², LI Qing-chen¹, LI Xiang¹, CHENG Qian-jin¹ (1. Department of Cardiac Surgery, the Affiliated Hospital of Jining Medical College, Shandong Provincial Key Laboratory of Cardiac Disease Diagnosis and Treatment, Jining, Shandong 272029, China; 2. Department of Cardiac Surgery, Shandong Provincial Hospital, Jinan, Shandong 250021, China)

【Abstract】 Objective To study the value of BNP on the effect of coronary artery bypass grafting. **Methods** 90 cases with coronary artery bypass grafting from Oct. 2009 to Maroh. 2010 were divided into group A (LVEF $\geq 45\%$) and group B (LVEF $< 45\%$) based on the LVEF before the operation. The serum level of BNP was measured in different times, respectively. **Results** Both of the two groups' aortic clamping time and CPB time had no difference. The levels of BNP were changed dramatically in six hours after operation compared. Before operation and after operation, the level of BNP were changed dramatically between the two groups. The lower the cardiac function and the LVEF are, the higher the BNP level is. The use of adrenalin, the time of ventilator and ICU stay and the incidence of myocardial infarction had dramatically difference in group A compared with the group B. The incidence of the atrial fibrillation had dramatically difference between the two groups. **Conclusion** The level of BNP is in relation to the cardiac function of the patients with the coronary artery bypass grafting. It is very important for the evaluation and rehabilitation of the patients after the operation.

【Key words】 BNP; extracorporeal circulation; coronary artery disease

B 型脑钠肽(BNP)具有利尿、利钠和扩张血管的作用, 从而实现对机体血压、血容量以及水、钠电解质的调控。本文对 BNP 在冠状动脉旁路移植术(CABG)围术期的变化规律及其临床检测意义进行研究, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2010 年 10 月至 2012 年 3 月行冠状动脉搭桥手术的患者 90 例(男 56 例, 女 34 例), 年龄(62.0 $\pm$ 7.8)岁, 体质量(71.0 $\pm$ 11.6)kg。其中合并高血压 71 例, 糖尿病 32 例, 冠状动脉造影提示 3 支血管狭窄大于 75%, 所有患者不合并有中度以上肺功能障碍及重度颈动脉狭窄, 根据

其手术前第 3 天心脏彩超检测的左心室射血分数(LVEF)水平分为两组, A 组患者 45 例, LVEF $\geq 45\%$; B 组患者 45 例, LVEF $< 45\%$ 。

1.2 实验方法 各组均采用气管插管复合麻醉, 麻醉诱导及药物维持基本相同。行升主动脉及右心房静脉插管, 建立体外循环(CPB), 心肌保护行主动脉根部顺灌冷晶体停跳液, 首次剂量 20 mL/kg, 后每半小时追加 10 mL/kg。分别在术前, 术后 2、6、12、24、36 h 监测血清 BNP 水平, 主动脉阻断时间, 体外循环时间, 血管活性药物用量, 心房纤颤发生率, 呼吸机应用时间, 监护室滞留时间; 术前、术后心脏彩色多普勒等指标。对

^{*} 基金项目: 山东省医药卫生科技发展项目(2011QW006)。

两组间临床及生物学指标进行统计学分析,研究 BNP 在冠状动脉旁路移植术后的变化规律,并找到其对冠心病患者术后心功能、循环指标、预后评价的客观依据。

BNP 采用化学发光法(双抗夹心免疫酶法)进行检测。将血样加入与碱性磷酸酶相结合的鼠抗人 BNP 单克隆抗体和包被有微粒子磁珠的鼠抗人多克隆 BNP 抗体的反应杯,人血浆中的 BNP 与碱性磷酸酶相结合的鼠抗人 BNP 单克隆抗体相结合,并被固相载体固定,结合后的复合物进一步与包被有微粒子磁珠的鼠抗人多克隆 BNP 抗体结合。在反应容器中经过孵化、在磁场分离、清洗,除去未与固相载体相结合的物质。然后将化学发光的酶反应底物加入反应容器,与碱性磷酸酶进行反应,产生光学信号,用光度计测量发光强度,发光的强度与标本中 BNP 的浓度密切相关。被分析物的量由已知的多点校准曲线决定。

1.3 统计学处理 采用 SPSS15.0 软件进行统计学分析,数

据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计量资料采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

各组的主动脉阻断时间及体外循环时间的差异无统计学意义。冠状动脉旁路移植术后患者的 BNP 浓度自术后 6 h 开始上升,术后 24 h 达到高峰后逐渐下降,至术后 36 h 仍维持在较高水平,如图 1。在术前及术后时间二组间患者 BNP 水平差异有统计学意义,在术前时间 BNP 水平与 LVEF 明显负相关,说明心脏功能越差,LVEF 水平越低,BNP 水平越高,患者的 BNP 水平可反映心脏功能状态。在术后时间 A 组较 B 组的肾上腺素用量、呼吸机应用时间、监护室滞留时间、心房纤颤的发生率有明显差异。说明 BNP 水平越高,患者心脏功能越差,应用大剂量的血管活性药物的剂量和强度越大,同时提示心房纤颤的高发生率,见表 1、2。

表 1 两组患者临床资料($\bar{x} \pm s$)

组别	年龄 ($\bar{x} \pm s$)	男性 (n)	主动脉阻断 时间($\bar{x} \pm s$,min)	体外循环时间 ($\bar{x} \pm s$,min)	血管活性药物用量 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)	左心功能 不全(n)	呼吸机 应用时间($\bar{x} \pm s$,h)	监护室滞留 时间($\bar{x} \pm s$,h)	心房纤颤 (n)
A	55.0 $\pm$ 10.0	29	46.0 $\pm$ 7.8	67.0 $\pm$ 10.3	7.0 $\pm$ 1.8	11	8.0 $\pm$ 2.7	21.0 $\pm$ 3.9	12
B	59.0 $\pm$ 9.8	27	51.0 $\pm$ 9.6	73.0 $\pm$ 11.6	13.0 $\pm$ 3.3▲	29▲	18.0 $\pm$ 4.8▲	49.0 $\pm$ 4.7▲	31▲

注:与 A 组比较,▲ $P < 0.05$ 。

表 2 两组患者的 BNP 浓度(pg/mL , $\bar{x} \pm s$)

组别	术前 BNP 浓度	术后 2 h	术后 6 h	术后 12 h	术后 24 h	术后 36 h
A	103.0 $\pm$ 11.6	96.0 $\pm$ 27.2	125.0 $\pm$ 35.7	196.0 $\pm$ 38.3	241.0 $\pm$ 51.9	176.0 $\pm$ 31.5
B	178.0 $\pm$ 13.1▲	217.0 $\pm$ 36.6▲	407.0 $\pm$ 55.1▲	699.0 $\pm$ 62.8▲	816.0 $\pm$ 57.6▲	768.0 $\pm$ 61.7▲

注:与 A 组比较,▲ $P < 0.05$ 。

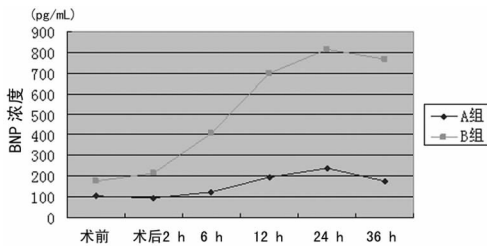


图 1 BNP 围术期浓度变化曲线

3 讨 论

目前越来越多的心内科医师将 BNP 作为对心力衰竭评估的一种重要指标,但在冠状动脉旁路移植手术(CABG)的围术期将 BNP 作为一种手术预后的评估指标尚处于研究阶段。

体外循环下的 CABG,可引发心室容量、室壁张力、心肌供血以及心脏收缩和舒张功能的改变,同时围术期心脏神经内分泌系统被激活,从而引发血浆 BNP 水平的变化。Nozohoor 等^[1]研究发现,CABG 后的患者自进入监护室后,其血浆 BNP 水平即开始升高,并且与心力衰竭、血管活性药物的用量及术后心脏不良事件的发生有密切关系。血浆 BNP 水平能准确的反映 CABG 患者的心功能状态,可以作为 CABG 患者围术期心脏功能监测及术后心脏事件的预测指标。本研究发现,体外循环下 CABG 患者的 BNP 水平自手术后 6 h 逐渐上升,至 24 h 达到高峰后逐渐下降,具有明显的趋势性,至术后 36 h,

BNP 水平均较术前有明显的增高(图 1),与国内外的研究报道一致。笔者认为,体外循环下 CABG 后血浆 BNP 水平的升高,与心肌的缺血再灌注损伤、炎性介质的释放、心脏负荷的增加导致的心脏功能不全有一定关系。

心脏外科手术具有术后低心排综合征及恶性心律失常等并发症的高发生率,如何有效的预测术后并发症、住院时间以及术后死亡的发生,目前尚缺乏金标准。研究表明,心脏外科术后 BNP 变化与心脏手术后的左心功能恢复相关^[2]。BNP 可以准确反映 LVEF,而 LVEF 是预测 CABG 后死亡的独立危险因素,BNP 及 LVEF 与心功能存在良好的相关性,而使 BNP 成为预测搭桥术后房颤、心力衰竭等并发症重要的临床指标。研究表明,CABG 后 BNP 水平能预测术后心房颤等并发症的发生及术后 1 年内的死亡,术后 BNP 的峰值与延长的住院时间及 1 年的病死率密切相关^[3-5]。CABG 术后 BNP 水平随 LVEF 的升高而降低,充分证实了 CABG 对改善心功能可能起到的积极的作用,并且 BNP 的检测成为除 X 线胸片及超声检查之外的监测 CABG 术后左心功能恢复的新的重要指标。研究发现,在术后时间两组间患者 BNP 水平差异有统计学意义,并且在术后时间 A 组较 B 组的肾上腺素用量、呼吸机应用时间、监护室滞留时间和心房纤颤的发生率有明显差异。说明 BNP 水平越高,患者心脏功能越差,应用大剂量的血管活性药物的剂量和强度越大,呼吸机辅助的时间越长,同时提示围术期心房纤颤的高发生率。血浆 BNP 水(下转第 2951 页)

动脉硬化性脑梗死患者 Lp(a) 的平均水平 (239.90 ± 225.40) mg/L 接近, 略低于刘晓宁等^[3]测定的 297.00 mg/L。本研究证明, 蒙古族脑梗死患者血浆 Lp(a) 浓度具有明显升高, 异常率也高达 80.65%, 且血浆 Lp(a) 浓度几乎不受年龄、饮食、生活方式等因素的影响^[4], 这也进一步验证了血浆 Lp(a) 水平是蒙古族动脉粥样硬化患者的独立危险因素。

本次研究发现, 内蒙古地区蒙古族脑梗死患者共存在 3 种 apo(a) 5' 端 PNR 等位基因和 6 种基因型, 明显少于胡波等^[2]发现的湖北地区汉族脑梗死患者的 7 种等位基因和 11 种基因型, 更少于刘晓宁等^[3]发现的 8 种等位基因和 29 种基因型。出现这种现象的原因可能与 apo(a) 基因型分布具有地区、种族的差异有关, 也可能是因为那些基因型分布频率太低, 未能被发现^[4]。

本研究发现, 脑梗死患者各等位基因及基因型频率与健康对照组比较差异无统计学意义, 血浆 Lp(a) 水平明显增高。目前, 研究发现血浆 Lp(a) 水平主要受遗传因素调控, 且与 apo(a) 大小呈反比例关系^[5]。那么, 是否可以间接的说明在蒙古族人群中 apo(a) 5' 端 PNR 序列重复次数的多少与 apo(a) 的大小没有直接的关系呢? apo(a) 基因多态位点非常的多, 目前就已经发现了 34 个, 甚至 Anuurad 等^[6]研究还发现 apo E 的基因多态性也在影响着血浆 Lp(a) 的水平。那么 apo(a) 5' 端 PNR 序列在 apo(a) 的表达上, 甚至血浆 Lp(a) 的合成上究竟起到什么作用呢? 是否与其他多态性位点共同作用下, 完成对 apo(a) 表达的调控呢? 后续笔者准备利用 RNAi 技术, 将 PNR 序列沉默, 以了解其对 apo(a) 的大小、表达量和 Lp(a) 合成的影响。

脑梗死的发生与发展是遗传因素与环境因素共同作用的结果, 在本次研究中, 进一步验证了血浆 Lp(a) 水平是蒙古族

脑梗死患者的独立危险因素, 但蒙古族脑梗死患者 apo(a) 5' 端 PNR 基因多态性与健康对照人群差异无统计学意义, 可能是因为 apo(a) 5' 端 PNR 基因多态性与内蒙古地区蒙古族脑梗死发生无直接相关性。

参考文献

- [1] Hu B, Zhou X, Ye SX, et al. Expression of pentanucleotide repeat polymorphism of apolipoprotein(a) in Chinese Han and the association with coronary heart disease and serum lipid level[J]. Chinese Journal of Clinical Rehabilitation, 2003, 7(21): 2899-2901.
- [2] 胡波, 周新, 李朝霞, 等. 湖北地区汉族人群动脉硬化性脑梗死与载脂蛋白(a) 5' 调控区 (TTTTA)_n 基因多态性的关系[J]. 中国临床康复, 2005, 9(5): 234-237.
- [3] 刘晓宁, 孙莉, 李昭晖, 等. 心肌梗死和脑梗死患者载脂蛋白 a 五核苷酸重复序列基因多态性与血浆脂蛋白(a) 水平的关系[J]. 中华医学杂志, 2002, 82(20): 1396-1400.
- [4] 杨简, 涂玉林, 王佐. 脂蛋白(a) 与动脉粥样硬化研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2012, 20(5): 472-476.
- [5] 张国忠, 张丽华, 杨长青. 血浆脂蛋白(a) 检测在肾脏疾病诊断中的应用[J]. 检验医学与临床, 2009, 6(4): 246-247.
- [6] Anuurad E, Lu G, Rubin J, et al. ApoE genotype affects allele-specific apo(a) levels for large apo(a) sizes in African Americans; the Harlem-Basset Study[J]. J Lipid Res, 2007, 48(3): 693-695.

(收稿日期: 2013-04-09 修回日期: 2013-06-12)

(上接第 2948 页)

平可反映患者的心功能状态, 在 CABG 后的患者, 在早期由于经胸心脏彩超因气体阻挡、引流管、导线、输液管道等因素的限制, 而经食道超声由于气管插管、体位及手术后的应激状态等因素, 两者在评估冠状动脉搭桥手术后的 LVEF 及心脏功能状态存在较大的使用限制。特别是在危重患者, BNP 具有迅速反映心功能状态, 对评估围术期患者血流动力学状态、了解患者的预后、指导治疗方案的实施等均具有重要意义。目前有研究提示氨基末端前体 BNP (NT-proBNP) 与 BNP 在对心脏功能及术后房颤的评估方面均具有重要意义, 而 NT-proBNP 具有半衰期长、稳定性高的优点, 但在肾脏功能不全的患者中会影响其血浆水平, 值得进一步关注^[6-7]。

研究表明, 在临床工作中, 对 CABG 的患者进行动态 BNP 水平的检测, 可以即时了解患者血流动力学及心脏功能情况, 对患者的病情发展、指导治疗方案及预后评估具有重要意义。

参考文献

- [1] Nozohoor S, Nilsson J, Algotsson L, et al. Postoperative Increase in B-Type Natriuretic Peptide Levels Predicts Adverse Outcome After Cardiac Surgery[J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2011, 25(3): 469-475.
- [2] Fellahi JL, Daccache G, Makroum Y. The prognostic value of B-type natriuretic peptide after cardiac surgery: a comparative study between coronary artery bypass graft surgery and aortic valve replacement[J]. J Cardiothorac Vasc

Anesth, 2012, 26(4): 624-630.

- [3] Turk T, Ata Y, Ay D. Plasma brain natriuretic Peptide after isolated on-pump coronary artery bypass grafting: prediction of postoperative adverse outcomes[J]. Heart Surg Forum, 2008, 11(2): E84-89.
- [4] Gibson PH, Croal BL, Cuthbertson BH. Use of preoperative natriuretic peptides and echocardiographic parameters in predicting new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: a prospective comparative study[J]. Am Heart J, 2009, 158(2): 244-251.
- [5] Hutfless R, Kazanegra R, Madani M, et al. Utility of BNP in predicting postoperative complications and outcomes in patients undergoing heart surgery[J]. J Am Coll Cardio, 2004, 43(6): 1873-1879.
- [6] Leistner DM, Klotsche J, Pieper L. Prognostic value of NT-pro-BNP and hs-CRP for risk stratification in primary care: results from the population-based DETECT study[J]. Clin Res Cardiol, 2013, 102(4): 259-268.
- [7] Liang Y, Wang S, Gu M. Is NT-pro-BNP predictive of atrial fibrillation in patients undergoing coronary artery bypass surgery[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2010, 38(3): 389-390.

(收稿日期: 2013-05-05 修回日期: 2013-06-15)